



# SMITTSKYDDSinSTITUTET

*Swedish Institute for Infectious Disease Control*

Socialdepartementet  
Enheten för hälso- och sjukvård  
103 33 Stockholm

Datum  
2008-10-17

Sveriges kommuner och landsting  
118 82 Stockholm

## **Ansökan om Dagmarpengar för upprättande av formella nationella referensfunktioner vid landets mikrobiologiska laboratorier som stöd till en högkvalitativ och god vård**

Med en referensfunktion vid landets mikrobiologiska laboratorier avses att det på ett visst laboratorium finns specialkompetens kring ett eller flera humana smittämnen (infektiösa agens) vilken saknas på övriga laboratorier och att laboratoriet kan diagnostisera, upprätthålla referensmetoder, hålla referensmaterial, bedriva forskning och kan förmedla upparbetade internationella kontakter rörande samma agens. Funktionen skall kunna utnyttjas av övriga laboratorier.

Infektionssjukdomar är ett stort och växande problem både i samhället och för den enskilda patienten. I det globala perspektivet är infektionssjukdom den vanligaste dödsorsaken. Med ökade internationella kontakter, klimatförändringar, växande hot av resistenta bakterier och virus samt nyuppkomna epidemiska hot (HIV, SARS, fågelinfluensa etc), är idag behovet av ett förstärkt och nationellt samlat smittskyddsarbete större än någonsin. Samhället har markerat behovet av att ha kontroll över och kunna intervensera mot de mest smittsamma sjukdomarna genom reglering i smittskyddslagen. För den enskilde patienten kan en behandling eller operation orsakas av en vårdrelaterad infektion. Den goda vården omöjliggörs eller försvåras av en mikrobiell infektion av t ex en multiresistent bakterie.

Laboratoriediagnostiken av humana infektiösa agens sker vid landstingens kliniskt mikrobiologiska laboratorier och vid Smittskyddsinstitutet (SMI). För speciellt farliga mikroorganismer tillhörande riskklass 3 används säkerhetslaboratorierna med skyddsklass 3 (t ex tuberkulos, HIV och TBE) vid regionlaboratorierna och vid SMI. SMI har även ett unikt laboratorium i skyddsklass 4 för riskklass 4- patogener (t ex SARS, ebolavirus).

Förutom påvisandet av smittsamma mikroorganismer finns ett behov av epidemiologiska typningar för att kunna kartlägga utbrott och snabbt kunna intervensera så att smittan ej sprids vidare. Dessa typningsmetoder är ofta tekniskt avancerade. Vidare finns ett behov av att karakterisera och identifiera agens över tiden för att kunna upptäcka förändringar som i sin tur kan påverka smittspridning, sjukdomsframkallande förmåga samt reaktivitet i befintliga analysuppsättningar. Som exempel på detta kan nämnas den aktuella mutationen hos klamydia som inte kunde upptäckas med vissa kommersiella test.

Viss diagnostik rör mikroorganismer och sjukdomar som förekommer sällan. Varken SMI eller de enskilda mikrobiologiska laboratorierna i landet kan då själva ha kompetens för all sådan diagnostik. Samarbete mellan de större laboratorierna i landet har varit en lösning för denna s k referensdiagnostik. Stora effektiviseringskrav på landstingslaboratorierna under de senaste ca 15 åren har dock gjort det allt mer oattraktivt att tillhandahålla referensdiagnostik pga otillräcklig finansiering. Det finns en tilltagande risk att landet står utan viss diagnostik. Nationell samordning saknas. Etablering av referenslaboratoriefunktioner syftar till att säkerställa verksamhet som tar tillvara på och befästa den kompetens som idag finns spridd inom landet.

Det är högst otillfredsställande, ur såväl ett samhälls- som ett patientsäkerhetsperspektiv, att inte god diagnostisk kompetens kan garanteras för ett stort antal, om än delvis mindre vanliga, smittämnen som ingår i smittskyddslagen.

Föreningen för Medicinsk Mikrobiologi (FMM, vetenskaplig sektion inom Svenska Läkaresällskapet och en specialistförening inom Svenska Läkarförbundet) och SMI har uppmärksammat behovet av formella nationella **referensfunktioner**. En gemensam utredning har därför genomförts (bilaga 1).

I korthet visar utredningen att det idag finns en omfattande kompetens i landet för att bedriva referensdiagnostik av ett stort antal mikroorganismer, i huvudsak tillhörande smittskyddslagens sjukdomar. Verksamheter utanför SMI är dock under- eller ofinansierade och bedrivs ofta på ideell bas av enstaka nyckelpersoner. Funktionerna kännetecknas av bristande kontinuitet över tid med risk att oundgänglig diagnostik kan komma att saknas i landet. Central sammanhållande styrning av **referensfunktioner** och upprättade formella avtal saknas.

Internationellt finns det flera exempel på framgångsrik verksamhet med referensfunktioner av det slag som anges i denna ansökan. I t ex Tyskland och Frankrike finns nationella referensfunktioner som fungerar väl och som kontinuerligt utvärderas.

Även ECDC arbetar inom området för närvarande med att kartlägga och analysera standard och struktur på referenslaboratorier i Europa.

Slutligen bör också nämnas att Forum för beredskapsdiagnostik (FOI, SVA, SMI och Livsmedelsverket) avser att utveckla ett nätverk mellan myndigheternas laboratorier, vilket även skall sträcka sig ut och inkludera regionlaboratorier och länslaboratorier, som ska fungera vid en epidemi eller vid en bioterroristattack etc.

För att långsiktigt kunna säkerställa att sjukvården har tillgång till **referensfunktioner** för att identifiera och typa även ovanliga mikroorganismer som omfattas av smittskyddslagen har utredningen ett antal förslag till förbättringar.

Bilagda kartläggningar föreslår att en överläkartjänst, gemensam för bakteriologi och virologi, inrättas med uppgifter att nationellt samordna referensfunktionerna där kompetensen finns och att stöd införs till de laboratorier i landet som åtar sig dessa **referensfunktioner**. Beslut om vilka laboratorier som skall upprätthålla de olika referensfunktionerna tas efter överenskommelse mellan FMM och SMI. Förslag om tjänsteinnehåll finns i bilaga 1. Vidare föreslår man att centrala medel anslås för upprätthållande av ett nationellt stamförråd, en utbrottskassa samt en summa för riktade FoU-projekt.

<b>Budget (årlig budget under 3 år)</b>	<b>tkr</b>
1,0 överläkartjänst <sup>1</sup>	1100
Ref lab stöd <sup>2</sup>	2200
Upprätthållande av stamförråd på CCUG <sup>3</sup>	400
Utbrottskassa <sup>4</sup>	700
FoU för riktade projekt <sup>5</sup>	500
	<b>Totalt: 4900</b>

<sup>1</sup> Centralt samordnande funktion

<sup>2</sup> Beräknat på åtta regioners laborativa kapacitet där ref. funktion för 15 olika bakteriella agens och 6 olika virologiska agens upprätthålls. Inom ramen för detta stöd skall kostnader för läkar/BMA kompetens, administration, lokaler samt material rymmas. Stödets storlek är beräknat på uppskattade kostnader efter förfrågan hos respektive laboratorium. Beräknat stöd per regionlab: 100 – 300 tkr/år

<sup>3</sup> Culture Collection University Gothenburg. Ingår i verksamheten Klinisk bakteriologi vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

<sup>4</sup> Täcker extra kostnader vid utbrott där svårigheter att identifiera vem som ska betala föreligger (t. ex Legionellautbrottet i Lidköping som utreddes utan kostnadstäckning i Uppsala 2004)

<sup>5</sup> Fördelas efter ansökan för satsningar på högprioriterade utvecklingsprojekt. Söks separat och ingår inte i grundstödet till regionlaboratoriet

Sammanlagt ansöks således om 4,9 miljoner kronor per år under en treårig försöksperiod. Vår bedömning är att ett system med nationella **referensfunktioner** vid landets mikrobiologiska laboratorier totalt sett skulle bidra till kontinuiteten och höja kvaliteten i diagnostiken av smittsamma sjukdomar och därmed aktivt bidra till en högkvalitativ och god vård. Efter försöksperioden ska verksamheten utvärderas utifrån sjukvårdens behov. Därefter får bedömas om verksamheten ska permanentas, utvecklas, förändras eller läggas ner.

Föreningen för Medicinsk Mikrobiologi

Smittskyddsinstitutet

Britt Åkerlind  
Överläkare/MedDr, Universitetssjukhuset Linköping  
Ordförande, FMM

Ragnar Norrby  
Professor  
Generaldirektör, SMI

Magnus Thore  
Överläkare/Doc, Verksamhetschef, Västerås  
Överläkare, SMI  
Ordf, Referensgruppen Klinisk bakteriologi

Lars Engstand  
Överläkare/Professor  
Avdelningschef, SMI

Kontaktpersoner:

Britt Åkerlind, [britt.akerlind@lio.se](mailto:britt.akerlind@lio.se), tel. 013-22 45 81

Magnus Thore, [magnus.thore@smi.se](mailto:magnus.thore@smi.se), tel. 08 – 457 24 32

## **Bilaga 1: Utredning av behovet av formella nationella referensfunktioner vid landets mikrobiologiska laboratorier avseende mikrobiologiska agens - Utredarnas rapport**

### **Bakgrund**

I oktober 2004 uppdrog Föreningen för Medicinsk Mikrobiologi (FMM) och Smittskyddsinstitutet (SMI) åt en grupp bestående av företrädare för professionen klinisk bakteriologi att göra en utredning beträffande behovet av nationella **referensfunktioner för bakterier som omfattas av smittskyddslagen**. Utredningen igångsattes och lämnade ett separat betänkande till uppdragsgivarna 2006. Parallellt med denna utredning har motsvarande utredning med samma uppdragsgivare genomförts **avseende virus som omfattas av smittskyddslagen**.

De tidigare separata specialiteterna för klinisk bakteriologi och klinisk virologi har sedermera från 1 juli 2007 sammanförts till en gemensam specialitet; **klinisk bakteriologi och virologi**, varför utredarna här presenterar en gemensam rapport. Avseende humanpatogena **parasiter och svampar** är i princip alla **referensfunktioner** förlagda till SMI. Enda laboratoriet utanför SMI som anmält intresse är Linköping som önskar upprätthålla **referensfunktioner** för svampar.

Utredningen har i princip följt nedanstående direktiv som definierades av FMM och SMI i samråd.

- Att definiera åtagande för en referensfunktion
- Att föreslå kravspecifikation för en referensfunktion
- Att inventera behovet av **referensfunktioner**
- Att identifiera vilka funktioner som finns i Sverige och vilka som måste skapas
- Att undersöka hur väl befintliga funktioner uppfyller kravspecifikationer
- Att föreslå handlingsplan för vidare handläggande

Utredningen har utförts av företrädare för de två specialiteterna under ledning av ordföranden i referensgruppen för bakteriologi Magnus Thore (verksamhetschef i Västerås, bakteriologisk utredning) och ordföranden i Föreningen för Medicinsk Mikrobiologi Britt Åkerlind (överläkare i Linköping, virologisk utredning).

SMI har företrätts av professor Lars Engstrand och överläkarna Kari Johansen och Birgitta Henriques Normark. Företrädare för landets landstingslaboratorier har förutom specialiteternas referensgrupper varit Peter Larsson (verksamhetschef, Göteborg), Hans Fredlund (verksamhetschef Örebro), Eva Törnqvist (överläkare Örebro) och Åsa Melhus (överläkare i Uppsala).

### **Utredningarnas genomförande**

Utredningarna utgick från analys av befintliga **R (Riksdiagnostik) -listor** från 1997 (bakteriologi) och 2005 (virologi) som innehåller uppgifter om diagnostik i landet av majoriteten av de bakterier och virus som listas i smittskyddslagen och dessutom ett antal organismer av stor betydelse vid olika sjukdomstillstånd där diagnostik inte utförs på alla laboratorier. Listorna är upprättade i samarbete mellan SMI och FMM. I samband med analysen av dessa har utredarna identifierat ett antal problem som belyses nedan.

Centralt för utredningen var också **enkäter** som skickades ut till alla svenska mikrobiologiska laboratorier 2005 (bakteriologi) och 2006 (virologi). Avsikten med dessa var att kartlägga aktuell mikrobiologisk diagnostik i landet och behovet av och möjligheten att inrätta **referensfunktioner** avseende i första hand diagnoser som omfattas av smittskyddslagen. Organismerna finns också upptagna på Institutet för strategiska produkter (ISP) lista över organismer med såväl civila som militära användningsområden.

### **Analys av befintliga R-listor**

Avsikten med R-listorna är att ange de laboratorier som kan erbjuda spetskompetens och olika typer av diagnostik (identifiering, epidemiologisk typning etc.) som inte görs på alla laboratorier och där SMI saknar kompetens/resurser. Syftet är att uppnå nationell kompetensmässig och diagnostisk täckning för uppräknade organismer. I listorna anges **åtaganden** för respektive R-laboratorium. Åtagande kan omfatta en eller flera av de punkter som listas nedan med samma innebörd för bakteriologi och virologi:

- Ta emot prov för diagnostik mot betalning
- Ha referensmetoder
- Ha referensmaterial
- Bedriva FoU inom området
- Förmedla upparbetade internationella kontakter

**Bakteriologisk R-lista från 1997:** Listan omfattar 55 bakterier inkluderande 33 av smittskyddslagens diagnoser. De flesta av dessa bedöms fortfarande relevanta för att omfattas av en referensfunktion.

Listan omfattar bakterier som måste hanteras i säkerhetslaboratorium på SMI (harpest, brucella, mjältbrand, pest, Burkholderia mallei/pseudomallei). För övriga bakterier som uppräknas i smittskyddslagen anges R-funktioner för SMI (19 R-funktioner), Malmö Allmänna Sjukhus (MAS) (8), Umeå (3), Karolinska/Huddinge sjukhus (KS/HS) (4), Göteborg (6), Lund (3) och Örebro (2). Särskilt gäller för tuberkulos att diagnostik utförs på 5 laboratorier i landet (Umeå, Göteborg, Linköping, MAS och KS i Solna).

Dessutom anges R-funktioner för ett antal bakterier som inte omfattas av smittskyddslagen (Göteborg, KS/HS, MAS, Umeå, SMI, Kalmar, Lund).

Några bakterier saknas på listan (*Leptospira*, *Coxiella*, *Burkholderia cepacia*, *Bartonella*, *Rickettsia*, *Streptobacillus*, *Mycoplasma genitalium*).

**Virologisk R-lista från 2005:** Listan omfattar 51 virus inkluderande 20 av smittskyddslagens diagnoser. Två av smittskyddslagens diagnoser är mycket breda; virala meningoencefaliter och virala hemorragiska febrar och innehåller ett antal virus. De flesta av dessa bedöms fortfarande relevanta för att omfattas av en referensfunktion.

Listan omfattar virus som måste hanteras i säkerhetslaboratorium på SMI (Chikungunya, Crimean Congo Hemorrhagic Fever, Denguefeber, Eastern Equine Encephalitis, Ebola, Korean Hemorrhagic fever, Aviär influensa, Lassafeber, Lymfocytär Choriomeningit (LCMV), Marburg, Monkeypox, Rift Valley Feber, SARS, Tick-borne Encephalitis (TBE, RSSE), Variola major (smittkoppor), Venezuelian Equine Encephalitis, Western Equine Encephalitis, West Nile, Yellow Fever, Japanese Encephalitis (JEV), Rabies. För övriga virus som uppräknas i smittskyddslagen anges R-funktioner för Hepatit A-E, HIV, HTLV I och II, Mässling, Polio, Påssjuka, Q-feber, Röda hund, Nephropathia epidemica (sorkfeber), virala meningoencefaliter. Fem regionlaboratorier i landet har tillgång till skyddsklass 3 laboratorier (Umeå, Göteborg, Linköping, MAS och KS i Solna).

Dessutom anges R-funktioner för ett antal virus som inte omfattas av smittskyddslagen.

**Utredarnas kommentarer och problemformulering:** Ett antal motsvarande funktioner (**referensfunktioner**) är definierade i R-listorna med till synes god täckning för landets behov. Ett antal problem har dock identifierats. Således har verksamheter vid angivna laboratorier utanför SMI generellt varit under- eller ofinansierade. Som exempel på ofinansierad verksamhet kan nämnas den epidemiologiska utredning som utfördes på Uppsalalaboratoriet i samband med ett utbrott av Legionella- infektioner i Lidköping år 2004. Funktionerna är dessutom regelmässigt personbundna och bedrivna på ideell bas. I vissa fall har åtagandet upphört, ofta i samband med pensionsavgångar. Funktionerna kännetecknas därmed av bristande kontinuitet över tiden med uppenbar risk att funktioner bortfaller med följd att viss oundgänglig diagnostik kan komma att saknas i landet.

Laboratorierna är som regel landstingsdrivna. Laboratoriernas ekonomi kännetecknas i dagsläget av resursknapphet efter fleråriga sparbetning och kraftfulla effektiviseringsåtgärder. Som exempel kan anges Västeråslaboratoriet som under den senaste 15-årsperioden haft en i stort sett oförändrad budget räknat i SEK. Detta innebär jämfört med Hälso- och sjukvårdens KPI nästan en halvering av verksamhetens ekonomiska utrymme. Detta har också inneburit en reduktion av personalstyrkan med cirka 1/3. Resursknappheten bidrar i hög grad till att göra extraåtaganden som

**referensfunktioner** oattraktiva, vilket förstärker tendensen mot instabilitet och bortfall av funktioner. Forskningsanslagen, som backat upp denna ideella funktion, har även minskat.

En påtaglig brist som identifierats är att central sammanhållande styrning av referensfunktionerna och upprättade formella avtal (annat än i enstaka fall) inte funnits.

### **Analys av enkäterna**

De två separata enkäterna var likartat utformade för att kunna besvara frågor om vilken diagnostik som finns tillgänglig i Sverige och vilka referenslaboratorier som kan utses.

Enkätfrågorna formulerades enligt denna lista:

- Antal analyser/år
- Metod för påvisning/identifiering (odling, biokemi, nukleinsyrapåvisning, annan)
- Identifiering av egenskap (påvisning av bakteriella toxiner, resistensmekanism etc.)
- Serologi
- Epidemiologisk typning
- Eventuell övrig diagnostisk metod
- Bedriver FoU
- Skickevägar
- Kan åta oss referensfunktion

Det framgår av avgivna svar att ett antal referenslaboratorier kan föreslås:

**Bakteriologisk enkät:** SMI blir enda referensfunktion för *Leptospira interrogans*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium tetani*, pneumokocker, *Campylobacter*, *Coxiella*, *Brucella*, *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella/Shigella*, *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae* och *Burkholderia mallei/pseudomallei*.

Det skall observeras att för vissa av dessa diagnoser föreslås så kallade sekundära referenslaboratorier i landet (gäller tills vidare *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis* och *Francisella tularensis*).

Flera laboratorier inklusive ett länslaboratorium har anmält intresse för **referensfunktioner** på olika nivåer för EHEC, tuberkulos, atypiska mykobakterier, *Vibrio* övriga, *Yersinia enterocolitica*, *Bordetella pertussis*, VRE, *Francisella tularensis*, *Chlamydomydia psittaci* och *trachomatis*, *Legionella*, *Haemophilus influenzae* typ b, meningokocker, gonokocker, *Clostridium botulinum*, syfilis, MRSA. En unik nationell resurs är CCUG (Culture Collection University Gothenburg, [www.ccug.se](http://www.ccug.se)) med ett stamförråd på över 55000 bakteriestammar och en omfattande identifieringsverksamhet.

För ett antal av dessa saknar SMI kompetens och resurser. För några av diagnoserna krävs samarbete med andra svenska myndighetslaboratorier, i vissa fall med laboratorier utanför Norden för komplett diagnostik.



**Virologisk enkät:** SMI blir enda referensfunktion för Chikungunya, Crimean Congo Hemorrhagic Fever, Denguefeber, Eastern Equine Encephalitis, Ebola, Korean Hemorrhagic fever, Aviär influensa, Lassafeber, Lymfocytär Choriomeningit (LCMV), Marburg, Monkeypox, Rift Valley Feber, SARS, Tick-borne Encephalitis (TBE, RSSE), Variola major (smittkoppor), Venezuelan Equine Encephalitis, Western Equine Encephalitis, West Nile, Yellow Fever, Japanese Encephalitis (JEV), Rabies.

För flera agens har **referensfunktioner** upprätthållits i samarbete mellan SMI och regionlaboratorier (Sorkfeber, Hepatitvirus, Herpesvirus, HTLV, HIV, Rubella, Influensa).

För några agens har **referensfunktioner** upprätthållits av regionlaboratorier (Adeno, Papillom, Parotit).

Det skall observeras att för vissa av dessa diagnoser föreslås så kallade sekundära referenslaboratorier i landet.

Flera laboratorier har anmält intresse för **referensfunktioner** på olika nivåer.

För ett antal av dessa saknar SMI kompetens och resurser. För några av diagnoserna krävs samarbete med andra svenska myndighetslaboratorier, i vissa fall med laboratorier utanför Norden för komplett diagnostik.

### **Utredarnas förslag**

Utredningarna visar att kompetens och metoder i stor omfattning finns tillgängliga inom landet. Samtidigt innebär brist på styrning, bristande ekonomiska resurser och att systemet med R-listefunktioner i hög grad vilar på enskilda individers specialintresse att kontinuitet i dagens åtaganden och viljan att åta sig **referensfunktioner** i framtiden i hög grad försvåras eller omöjliggörs.

Utredarnas förslag är att de **referensfunktioner** som definieras utanför SMI finansieras och att åtaganden och ekonomisk ersättning definieras i avtal, så att funktionerna för framtiden inkorporeras i respektive laboratoriums ordinarie verksamhet med skyldighet att framgent upprätthålla funktionen.

Föreslås att en central samordnande funktion inrättas, motsvarande **1,0 överläkare** gemensam för bakteriologi och virologi med följande uppgifter:

- Upprätta och administrera skriftliga avtal för referenslaboratorier
- Hålla R-listan uppdaterad
- Bevaka utvecklingen inom området
- Upprätta ett eget kunskapsnät nationellt och internationellt
- Svara på frågor och hänvisa till rätt instans
- Sammanställa och redigera årliga rapporter

- Arrangera årlig SMI-dag inom relevant område i samverkan med aktuellt referenslaboratorium
- Vara representant i redaktionen för ”gula boken”-serien (Referensmetodik vid kliniskt mikrobiologiska laboratorier)

En **referensfunktion** innefattar som regel insatser från specialistkompetent läkare, mikrobiolog, biomedicinsk analytiker och kanslist och kräver dessutom laborierutrymme, reagenser, referensmaterial och prover.

Utredningen föreslår följande **åtaganden** (några eller alla) för en referensfunktion

- Svara på frågor
- Utföra eller förmedla diagnostik enligt definierad (referens)metod
- Primärdiagnostik i förekommande fall
- Utföra subtypningar
- Nätverk nationellt/internationellt
- Tillhandahålla/hänvisa referensmaterial (kalibratorer, metodanvisningar)
- Ackreditering om tillämpligt
- Forskning och Utveckling
- Årsrapporter

Utredningen avslutad och sammanfattad 1 september 2007.